

Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 30, 1992, pp. 33–38

© 1992 Walter de Gruyter & Co.
Berlin · New York

Untersuchungen zur Erstellung von Referenzbereichen für Fruktosamin und HbA_{1c} im Kindesalter

Von Gudrun Wiedemann, Th. Simon und Uta Hildebrand

Klinisch-Chemisches Laboratorium der Klinik und Poliklinik für Kindermedizin der Medizinischen Akademie Erfurt

(Eingegangen am 16. Juli/14. November 1991)

Zusammenfassung: Der Mangel an zuverlässigen Richtwerten für die Meßgrößen Fruktosamin und HbA_{1c} im Kindesalter war der Anlaß für diese Untersuchungen zur Erstellung von Referenzbereichen. Insgesamt wurden bei 522 Kindern im Alter zwischen wenigen Stunden und dem vollendeten 9. Lebensjahr folgende Meßgrößen bestimmt: Fruktosamin, Gesamteiweiß und seine Fraktionen nach elektrophoretischer Trennung im EDTA-Plasma sowie HbA_{1c} im Hämolysat und Glucose im EDTA-Venenblut. Die Meßergebnisse wurden zunächst altersgruppiert erfaßt (1., 3., 5. Lebenstag, 6. bis 28. Lebenstag, 2. bis 12. Lebensmonat, 2. bis 3., 4. bis 6. und 7. bis 9. Lebensjahr). Nach statistischer Prüfung der Signifikanz der angenommenen Altersgruppen wurden diese soweit wie zulässig zusammengefaßt. Für die Meßgrößen Fruktosamin, Fruktosamin protein-korrigiert und HbA_{1c} wurde der 95%-Streubereich errechnet.

Establishment of reference values for fructosamine and HbA_{1c} in children

Summary: Reference values for fructosamine and glycated haemoglobin in children are still lacking. Using samples from 522 children (age range 1 day to 9 years), plasma electrophoresis was performed, fructosamine and total protein were determined in EDTA-plasma, and glucose and the fraction of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) were determined in EDTA blood.

The results were grouped according to age (1, 3 and 5 days, 6–28 days, 2–12 months, 2–3 years, 4–6 years, and 7–9 years). Differences between the age groups were determined using the *Mann-Whitney-U-test*, and the values in each group were summarized where possible. The 95%-interval was calculated for fructosamine, protein-corrected fructosamine, and HbA_{1c}.

Einführung

Für die Therapiekontrolle des Diabetes mellitus liefert die Bestimmung der Glucosekonzentration in Blut und Urin kein umfassendes Bild, denn beide Meßgrößen stellen nur Momentaufnahmen der Stoffwechselsituation dar. Die Meßergebnisse spiegeln deshalb nicht die mittlere Glucosekonzentration im Blut wider, die in der Entwicklung von Spätkomplikationen der Krankheit eine wichtige Rolle spielt. Ein Rückschluß auf die mittlere Glucosekonzentration im Blut ist durch die Messung des Glykierungsgrades von Proteinen möglich. Seit Mitte der siebziger Jahre

wird deshalb die Bestimmung des glykierten Hämoglobins angewendet. Dies erlaubt einen Überblick über die mittlere Glucosekonzentration im Blut während der zurückliegenden 6 bis 8 Wochen. Dieser Zeitraum ist recht lang. Deshalb entwickelten *Johnson et al.* (1) im Jahre 1982 einen Test zur Bestimmung glykierter Serum- bzw. Plasmaproteine. Die Meßgröße wird als Fruktosamin bezeichnet. Die durchschnittliche Halbwertszeit wird von der größten Fraktion, dem Albumin bestimmt. Fruktosamin gibt deshalb Auskunft über die mittlere Glucosekonzentration im Blut während der zurückliegenden 2 bis 3 Wochen (2, 3).

Seit 1989 steht mit der Testcombination Fructosamin® der Firma Boehringer Mannheim eine weitgehend überarbeitete Variante des Fruktosamintestes zur Verfügung (4, 5). Diese ist weniger störanfällig, es wurden außerdem erstmalig Serumstandards angewendet. Die damit ermittelten Meßergebnisse sind wegen des vollkommen geänderten Standards nicht mit Ergebnissen der Methode nach Johnson et al. (1) vergleichbar.

Da in der Literatur für Fruktosamin und HbA_{1c} keine zuverlässigen Referenzbereiche verfügbar sind, wurde mit der vorliegenden Untersuchung der Versuch unternommen, Referenzbereiche zu ermitteln. Als Referenzbereich wurde der 95% Streubereich, d. h. der Bereich zwischen 2,5. und 97,5. Perzentil angenommen (6).

Ziel der Untersuchung

Das Ziel der Untersuchung bestand in

- der Ermittlung von Referenzbereichen für HbA_{1c} und Fruktosamin bei gesunden Neugeborenen, Säuglingen und Kindern,
- der Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den oben genannten Probandengruppen für die untersuchten Meßgrößen,
- der Prüfung, ob eine Eiweißkorrektur der Fruktosaminkonzentration sinnvoll ist,
- der Prüfung des Einflusses von Bilirubin auf die Ergebnisse der Fruktosaminbestimmung beim Neugeborenen.

Material und Methoden

Probanden

Die Auswahl der Probanden zur Ermittlung von Referenzbereichen für Fruktosamin, eiweißkorrigiertes Fruktosamin und HbA_{1c} erfolgte nach den Empfehlungen der International Federation of Clinical Chemistry (7). Referenzpersonen müssen repräsentativ für die Mehrheit klinisch Gesunder und von spezifischen Einflußgrößen unbeeinflusst sein. Ausschlußkriterium sind sämtliche pathophysiologischen Abweichungen, Einnahme von Pharmaka im weitesten Sinne einschließlich Genußmitteln und Alkohol sowie besondere physiologische Zustände wie Training oder Streß. Spezielle Ausschlußkriterien müssen problemorientiert festgelegt werden.

Nach der Untersuchung der Probanden wurden als Referenzpersonen nur klinisch gesunde Neugeborene, Säuglinge und Kinder ausgewählt. Durch die Bestimmung der Glucosekonzentration im Nüchternblut wurden ein manifester Diabetes mellitus und durch die Anfertigung einer Plasmaelektrophorese Dysproteinämien ausgeschlossen. Die Aufgliederung der Referenzstichprobe in vorläufige Altersgruppen ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab. 1. Alterszusammensetzung des Probandenkollektivs

Altersgruppe	n
1 1. Lebenstag	80
2 3. Lebenstag	55
3 5. Lebenstag	116
4 6. bis 28. Lebenstag	22
5 29. bis 365. Lebenstag	62
6 2. bis 3. Lebensjahr	108
7 4. bis 6. Lebensjahr	56
8 7. bis 9. Lebensjahr	23

Probenmaterial

Bei 522 Kindern im Alter zwischen wenigen Stunden und dem vollendeten 9. Lebensjahr wurde EDTA-Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Umgehend wurde die Glucosekonzentration bestimmt, danach wurde innerhalb von 60 Minuten das Plasma gewonnen und anschließend zur Bestimmung von Fruktosamin, Gesamteiweiß und Bilirubin sowie zur Anfertigung der Elektrophorese eingesetzt. Zur Untersuchung gelangten nur hämolysefreie Plasmen. Das Erythrocytensediment wurde nach einer Arbeitsvorschrift von Hildebrandt et al. (8) zur Bestimmung des HbA_{1c} vorbereitet und verarbeitet.

Methoden

Die Bestimmung des Fruktosamins im Plasma erfolgte mit Hilfe der Testcombination Fructosamin® der Firma Boehringer Mannheim. Glucose wurde enzymatisch mittels der Glucose-oxidasemethode bestimmt. Die Gesamteiweißbestimmung, die Plasmaelektrophorese sowie die direktphotometrische Bestimmung des Bilirubins wurden nach Standardmethoden des Arzneibuches (D. L.) DDR 83 (9) vorgenommen. Das glykierte Hämoglobin wurde mittels Thiobarbitursäure-Methode entsprechend einer Arbeitsvorschrift von Hildebrandt et al. (8) bestimmt. Für jeden Probanden wurde aus Fruktosamin- und Gesamteiweißkonzentration im EDTA-Plasma die eiweißkorrigierte Fruktosaminkonzentration nach Thomas (10) wie folgt errechnet:

$$\text{Fruktosamin}_{\text{korrigiert}} = \frac{\text{Fruktosamin}_{\text{gemessen}}}{\text{Gesamteiweiß}_{\text{gemessen}}} \cdot 72,0 \text{ (g/l)}$$

Dieser Wert wurde bei der statistischen Verarbeitung als eigenständige Größe mitgeführt, so daß Aussagen über dessen Altersabhängigkeit und dessen Häufigkeitsverteilung getroffen werden konnten.

Qualitätskontrollen

Zur Kontrolle von Präzision und Richtigkeit wurden bei den einzelnen Methoden folgende Kontrollseren mitgeführt:

- Serulat LN des Sächsischen Serumwerkes Dresden für Gesamteiweiß
- Serulat EG P des gleichen Herstellers für Glucose
- Serulat Bilirubin des gleichen Herstellers für Bilirubin
- In Ermangelung geeigneter Kontrollhämolysate wurde bei der HbA_{1c}-Bestimmung ein selbst hergestelltes Hämolysat verwendet, welches portioniert bei – 22 °C bis zur jeweiligen Bestimmung aufbewahrt wurde,
- Precinorm der Firma Boehringer Mannheim GmbH für die Fruktosaminbestimmung.

Aus den Ergebnissen der mitgeführten Kontrollseren wurden Mittelwert (\bar{x}), absolute (s) und relative (VK) Standardabweichung als Maß für den relativen methodischen Fehler errechnet.

Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programmes SAS. Zunächst wurden die Altersgruppierungen für jede Meßgröße mittels des U-Testes nach *Mann & Whitney* auf Signifikanz überprüft. Anschließend wurden die Altersgruppen entsprechend dem Testergebnis zusammengefaßt. Es wurden die 2,5., 10., 50., 90. und 97,5. Perzentile in den Altersgruppen ermittelt. Als Normalbereich ist der 95%-Streubereich zwischen 2,5. und 97,5. Perzentil zu betrachten.

Die mit dem U-Test nach *Mann & Whitney* errechneten Wahrscheinlichkeiten p für das Zutreffen der Nullhypothese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2. Darstellung der mit dem U-Test nach *Mann & Whitney* errechneten Wahrscheinlichkeiten p für das Zutreffen der Nullhypothese. Bei zweiseitiger Fragestellung und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ wird ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen angenommen, wenn das errechnete $p < 0,05$ ist.

Altersgruppe	2	3	4	5	6	7	8
Glukosekonzentration im EDTA-Venenblut							
1	0,461	0,005	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
2		0,065	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
3			0,014	0,000	0,000	0,000	0,000
4				0,625	0,935	0,991	0,617
5					0,567	0,276	0,184
6						0,385	0,299
7							0,816
Fruktosamin unkorrigiert							
1	0,090	0,047	0,458	0,033	0,000	0,000	0,000
2		0,941	0,111	0,756	0,012	0,000	0,000
3			0,082	0,780	0,003	0,000	0,000
4				0,123	0,006	0,000	0,000
5					0,028	0,000	0,000
6						0,000	0,045
7							0,014
Fruktosaminkonzentration korrigiert							
1	0,127	0,008	0,763	0,079	0,857	0,000	0,247
2		0,333	0,645	0,842	0,106	0,041	0,914
3			0,221	0,522	0,002	0,154	0,349
4				0,498	0,749	0,067	0,570
5					0,066	0,088	0,631
6						0,000	0,304
7							0,058
HbA _{1c}							
1	0,012	0,219	0,783	0,001	0,002	0,007	0,175
2		0,199	0,184	0,000	0,000	0,000	0,005
3			0,379	0,000	0,000	0,000	0,064
4				0,005	0,011	0,012	0,238
5					0,924	0,771	0,539
6						0,776	0,594
7							0,742

Ergebnisse

Bei insgesamt 522 gesunden, nüchternen Probanden wurde die Glukosekonzentration im EDTA-Venenblut bestimmt, um eine manifeste Hyperglykämie auszuschließen. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 3. Alle Probanden lagen unter der kritischen Konzentrationsgrenze von 6,66 mmol/l. Die Ergebnisse der Fruktosaminbestimmung im EDTA-Plasma sind in Tabelle 4 zusammengestellt, auch hier besteht eine Altersabhängigkeit. Aus der Konzentration von Fruktosamin und Gesamteiweiß im EDTA-Plasma wurde die proteinkorrigierte Fruktosaminkonzentration nach der Formel von *Thomas* (10) berechnet. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 5. Die Ergebnisse der Bestimmung des HbA_{1c} sind in Tabelle 6 dargestellt.

Für die Gruppe der Neugeborenen wurde zusätzlich die Konzentration des Gesamtbilirubins im EDTA-Plasma ermittelt. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse ließ sich nur ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang zwischen Bilirubinkonzentration und Fruktosamin mit $r = 0,225$ nachweisen.

Bei keiner der Meßgrößen und in keiner Altersgruppe ließ sich eine *Gauss'sche* Normalverteilung nachweisen.

Die Ergebnisse der Präzisions- und Richtigkeitskontrolle sind aus Tabelle 7 zu entnehmen.

Diskussion

Es wurden Referenzbereiche entsprechend den 95%-Streubereichen für Fruktosamin und HbA_{1c} für Kinder im Alter von wenigen Stunden bis zu 9 Jahren erstellt. Diese Ergebnisse sind für die Stoffwechselbeurteilung von Patienten mit Diabetes mellitus wichtig. Bei Neugeborenen von Müttern mit Diabetes mellitus ist die Ermittlung dieser Meßgrößen für die Beurteilung von möglichen Folgen des Diabetes mellitus auf das ausgetragene Kind von Bedeutung.

Die ermittelten Glukosekonzentrationen im EDTA-Venenblut der nüchternen Probanden (Tab. 2) belegen, daß kein Proband an einem manifesten Diabetes mellitus erkrankt war. Es ist eine deutliche Altersabhängigkeit erkennbar, außerdem liegen die im venösen Blut bestimmten Konzentrationen erwartungsgemäß gering unter den bekannten Referenzbereichen für Kapillarblut (11).

Die Fruktosaminkonzentration im Plasma gesunder Kinder im Alter von wenigen Stunden bis zu 9 Jahren zeigte in der vorliegenden Untersuchung eine altersabhängige Zunahme. Diesen Trend fanden auch andere Autoren, zum Teil unter Verwendung des ur-

Tab. 3. Übersicht über Ergebnisse der Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut (Angaben in mmol/l)

Altersgruppe	n	Mini- mum	Perzentile					Maxi- mum
			2,5	10	50	90	97,5	
1. – 5. Lebenstag	251	0,9	1,0	1,2	2,3	4,0	5,1	6,3
6. Lebenstag – 9. Jahr	271	0,9	1,8	2,4	3,3	4,5	5,4	6,4

Tab. 4. Übersicht über Ergebnisse der Fruktosaminbestimmung (Angaben in µmol/l)

Altersgruppe	n	Mini- mum	Perzentile					Maxi- mum
			2,5	10	50	90	97,5	
1. – 365. Lebenstag	335	78	92	125	178	240	292	360
2. – 3. Jahr	108	55	69	151	202	269	345	359
4. – 6. Jahr	56	83	102	187	251	350	396	400
7. – 9. Jahr	23	180	*	182	216	271	*	369

*) auf Grund des Gruppenumfanges ist die Ermittlung der 2,5. und 97,5. Perzentile nicht möglich

Tab. 5. Übersicht über Ergebnisse der Berechnung der proteinkorrigierten Fruktosaminkonzentration (Angaben in µmol/l)

Altersgruppe	n	Mini- mum	Perzentile					Maxi- mum
			2,5	10	50	90	97,5	
1. Lebenstag – 3. Jahr	443	55	118	162	227	317	395	456
4. – 9. Jahr	79	71	120	193	250	364	421	430

Tab. 6. Übersicht über Ergebnisse der HbA_{1c}-Bestimmung (Angaben in Prozent vom Gesamthämoglobin). Der Variationskoeffizient betrug 3,1%, so daß die letzte Stelle nach dem Komma nur eine rechnerische Größe ist.

Altersgruppe	n	Mini- mum	Perzentile					Maxi- mum
			2,5	10	50	90	97,5	
1. Lebenstag	80	3,79	3,86	4,25	4,93	5,70	6,33	6,77
3. – 28. Lebenstag	193	3,48	3,71	4,14	4,80	5,73	6,15	6,96
29. Lebenstag – 9. Jahr	249	3,70	4,14	4,46	5,40	6,38	7,15	7,70

Tab. 7. Ergebnisse der mitgeführten Kontrollseren zur Ermittlung der interseriellen Präzision

Kontrollserum	Meßgröße	n	\bar{x}	s	VK (%)
Serulat EG N® Nr. 020290	Glucose in mmol/l	33	4,95	0,23	4,64
Precinorm® Nr. 163 751	Fruktosamin in µmmol/l	48	292	17	5,82
Serulat LN® Nr. 010290	Gesamteiweiß in g/l	48	72,3	2,7	3,77
Serulat Bilirubin Nr. 030490	Bilirubin in µmol/l	25	323	13	4,10
selbsterstelltes Hämolysat	HbA _{1c} als Hydroxymethyl- furfural in nmol/mg Hb	25	4,54	0,14	3,10

sprünglichen Testes (12–17). Ein direkter Vergleich der eigenen mit den Ergebnissen von *Schlebusch* et al. (17) sowie *Henry & Schiele* (13) (Tab. 8) zeigen, daß die hier ermittelten Referenzbereiche wesentlich weiter gestreut sind. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die

hier untersuchten Kinder sämtlich gesund und nicht hospitalisiert waren und somit auch keinen definierten Ernährungsregimes unterlagen. Die Referenzbereiche reichen über die vom Testhersteller angegebene vorläufige Obergrenze zum pathologischen Bereich hin-

Tab. 8. Vergleich der Referenzbereiche für Fruktosamin

Autor	Altersgruppe	n	Referenzbereich
Schlebusch et al. (17)	Neugeborene	51	170 – 219
	1 – 12 Monate	36	218 – 270
	1 – 6 Jahre	59	227 – 261
	6 – 10 Jahre	57	240 – 281
Henny & Schiele (13)	4 – 5 Jahre	42	191 – 258
	6 – 10 Jahre	186	207 – 265

aus, weshalb diese Herstellerangaben unseres Erachtens kritisch gewertet werden sollten. Die Meßergebnisse der Altersgruppe 7. bis 9. Lebensjahr entsprechen nicht dem Trend der übrigen Gruppen, sie liegen deutlich unter den Bestimmungsergebnissen der anderen Altersgruppen. Wegen der geringen Gruppenbesetzung sind sie allerdings mit Vorsicht zu bewerten.

In der vorliegenden Arbeit konnte durch die Gesamteiweißkorrektur der Fruktosaminkonzentration (Fruktosamin korrigiert) im EDTA-Plasma entsprechend dem Vorschlag von Thomas (10) eine Zusammenfassung der Altersgruppen erreicht werden. Eine völlige Beseitigung der Altersabhängigkeit gelang allerdings nicht. Diese Tatsache zeigt, daß es nicht nur zu einer proportionalen Zunahme von Fruktosamin und Gesamteiweißkonzentration mit steigendem Alter kommt. Der Wert einer Eiweißkorrektur für die Kompensation von Dysproteinämien konnte nicht beurteilt werden, da alle Referenzpersonen bezüglich Gesamteiweißkonzentration und Fraktionen nach elektrophoretischer Trennung definitionsgemäß unauffällig sein mußten.

Bilirubin erwies sich in der Gruppe der Neugeborenen als Einflußgröße von untergeordneter Bedeutung. Neugeborene mit einer Gesamtbilirubinkonzentration über 240 µmol/l (14 mg/dl) mußten allerdings als Referenzpersonen ausgeschlossen werden. Hinsch & Grotzinger (18) fanden dagegen einen wesentlich stärkeren Zusammenhang zwischen Fruktosamin und Gesamtbilirubin im Serum mit $r = 0,854$ in einem Kollektiv Neugeborener, in dem Bilirubinkonzentrationen bis 427 µmol/l (25 mg/dl), also im deutlich therapiepflichtigen Bereich, gemessen wurden.

Auch das Ausmaß der Hämoglobinglykierung bei gesunden Kindern ist altersabhängig. Allerdings liegt kein kontinuierlicher Altersgang vor, vielmehr unterscheiden sich die Meßergebnisse der Neugeborenen vom Kollektiv der übrigen Altersgruppen. Diese Tatsache ist zurückzuführen auf den physiologisch stattfindenden Ersatz des fetalen durch das adulte Hämoglobin und zumindest teilweise auch auf die nachweislich niedrigeren Glukosekonzentrationen im Blut der Neugeborenen.

Literatur

1. Johnson, R. N., Metcalf, P. A. & Baker, J. R. (1982) A New Approach to the Estimation of Serum Glycosylprotein. An Index of Diabetic Control. Clin. Chim. Acta 127, 87–95.

2. Dolhofer, R., Renner, R. & Wieland, O. H. (1981) Behaviour of Haemoglobin A 1a–c and Glycosyl-Albumin Levels During Recovery from Diabetic Ketoacidosis and Non-acidotic Coma. Diabetologia 21, 211–215.

3. Willms, B. & Lehmann, P. (1990) Neuer Fruktosamin-Test als Routineparameter in der Diabeteskontrolle. Wiener Klin. Wochenschr. 102, Suppl. 180, 5–10.

4. Kruse-Jarres, J. D., Jarausch, J., Lehmann, P., Vogt, B. W. & Rietz, P. (1989) New Colorimetric Method for the Determination of Fructosamine. Laborationsmedizin 13, 245–253.

5. Siedel, J., Vogt, B., Kersch, L. & Ziegenhorn, J. (1988) Fructosamine Assay: Two Different Color Reagents Compared with Reference to a HPLC-Procedure (Abstract). Clin. Chem. 34, 1316.

6. International Federation of Clinical Chemistry and International Committee for Standardisation (1987) Approved Recommendation on the Theory of Reference Values Part 5. Statistical Treatment of Collected Reference Values. Determination of Reference Limits. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 25, 645–659.

7. International Federation of Clinical Chemistry and International Committee for Standardisation (1987) Approved Recommendation on the Theory of Reference Values Part 2. Selection of Individuals for the Production of Reference Values. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 25, 639–644.

8. Hildebrandt, R. & Töwe, D. (1987) Kommentar zur vereinheitlichten Methode zur Bestimmung der glycosylierten Hämoglobine (HbA1) im Blut. Zent.bl. Pharm. Pharmakother. Lab. Diagn. 126, 481–486.

9. Arzneibuch der DDR – Diagnostische Laboratoriumsmethoden, AB (D. L.) – DDR 83, Akademie Verlag Berlin, 1983.

10. Thomas, L. (1990) Proteinbezug des Fruktosaminwertes: Empfehlung der Evaluatoren und Kommentierung. Wiener Klin. Wochenschr. 102 Suppl. 180, 98.

11. Menzel, K., Wiedemann, G., Drückler, Ch. & Edelmann, H. (1986) Untersuchungen zum Verhalten der Blutglukose bei gesunden Neu- und Frühgeborenen – 1. Mitteilung: Methodische Gesichtspunkte der Blutglukosebestimmung in den ersten Lebenstagen. Z. Klin. Med. 41, 259–261.

12. De Schepper, J., Derde, M.-P., Goubert, F. & Gorus, F. (1988) Reference Values for Fructosamine Concentrations in Children's Sera: Influence of Protein Concentration, Age, and Sex. Clin. Chem. 34, 2444–2447.

13. Henny, J. & Schiele, F. (1990) Altersabhängigkeit, Geschlechtsabhängigkeit und Referenzwerte von Serumfruktosamin bei Bestimmung mit einer neuen kolorimetrischen Methode. *Wiener Klin. Wochenschr.* 102, Suppl. 180, 48–52.
14. Henrichs, H. R., Bonini, P., Fielding, L., Garcia-Beltran, L., Henny, J., Kruse-Jarres, J. D. & Schlebusch, H. (1989) Fruktosamin als Routineparameter in der Diabeteskontrolle – multizentrische, klinische Erprobung eines verbesserten Fruktosamin-Tests. Reproduktion eines Posters zur 24. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, München, Mai 1989.
15. Krause, M., Pfüller, H., Herbst, D. & Kruse, K. (1987) Bedeutung des Serum-Fruktosamins für die Stoffwechselkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ I. *Mon.schr. Kinderheilkd.* 135, 200–203.
16. Odetti, P., Borgogli, A. & Adezati, L. (1987) Evidence for an Aging Effect on Serum Fructosamine Level. *M. Sci. Res.* 15, 193–194.
17. Schlebusch, H., Sorger, M., Liappis, N., Weck, C. & Pfaffenholz, I. (1990) Fruktosamin-Referenzbereiche für Schwangere und Kinder bestimmt mit einer verbesserten NBT-Methode. *Wiener Klin. Wochenschr.* 102, Suppl. 180, 52–57.
18. Hinsch, W. & Grotzinger, J. (1990) Assessment of Interferences of a New Test for the Determination of Fructosamines. *Ärztl. Lab.* 36, 1–7.

Doz. Dr. med. habil. G. Wiedemann
Klinisch-Chemisches Laboratorium
der Klinik und Poliklinik für Kindermedizin
der Medizinischen Akademie Erfurt
Am Schwemmbach 32 a
O-5083 Erfurt
Bundesrepublik Deutschland